FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N° 810

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Odile TURQUET née BERG

le 4 juillet 1938 à SAINT-DENIS (Réunion)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le :

---

## ETUDE CRITIQUE DU DOSAGE DE L'ANTIDIPHOSPHOPYRIDINE NUCLEOTIDASE STREPTOCOCCIQUE (ADPNase)

---

Président : M. Pierre MOZZICONACCI, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Odile TURQUET née BERG

le 4 juillet 1938 à SAINT-DENIS (Réunion)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le :

---

## ETUDE CRITIQUE DU DOSAGE DE L'ANTIDIPHOSPHOPYRIDINE NUCLEOTIDASE STREPTOCOCCIQUE (ADPNase)

---

Président : M. Pierre MOZZICONACCI, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie et cytologie pathologiques | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Bactériologie et virologie | TOURNIER (P.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) |
| — | POLONOVSKI (J.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | MALMEJAC (J.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Biophysique médicale | BUGNARD (L.) |
| — | DOGNON (A.) |
| — | DJOURNO (A.) |
| Cancérologie médicale et sociale | DENOIX (P.) |
| Chimie pathologique | SCHAPIRA (G.) |
| Embryologie | TUCHMANN (H.) |
| Génétique fondamentale | LEJEUNE (J.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | COURY (Ch.) |
| Histologie | GIROUD (A.) |
| Hygiène et médecine préventive | BOYER (J.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| — | KUSS (R.) |
| — | VERNE (J.-M.) |
| Pathologie exotique | N... |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | LAROCHE (Cl.) |
| — | BRICAIRE (H.) |
| — | PÉQUIGNOT (H.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |
| — | LEVY (Mlle J.) |
| Physiologie | BARGETON (D.) |
| — | PARROT (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétricales | LEPAGE (F.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |

| | MM. |
|---|---|
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | CAUCHOIX (J.) |
| Thérapeutique | CONTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée | LAMOTTE (M.) |

b) **Professeurs à titre personnel :**

| | |
|---|---|
| Anatomie anthropologique | OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | NEZELOF (Ch.) |
| Bactériologie | BARBIER (P.) |
| Biochimie médicale | DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE (F.) |
| Histologie | COUJARD (R.) |
| Parasitologie | LARIVIÈRE (M.) |
| Pathologie expérimentale | LOEPER (J.) / RICHET (G.) |
| Physiologie | DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.) |
| Physique médicale | KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.) |
| Radiologie médicale | FISCHGOLD (H.) |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

| | | MM. |
|---|---|---|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | | REDON (H.) |
| Clinique cardiologique (Broussais) | | SOULIÉ (P.) |
| — — (Boucicaut) | | LENÈGRE (J.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| | — | N... |
| | Cochin | LEGER (L.) |
| | Hôtel-Dieu | PATEL (J.) |
| | Saint-Antoine | GOSSET (J.) |
| | Salpêtrière | SICARD (A.) |
| | Tenon | OLIVIER (Cl.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) | | MERLE d'AUBIGNÉ (R.) |
| — — — (Foch) | | PADOVANI (P.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) | | FÈVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | | DUBOST (Ch.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) | | MATHEY (J.) |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) | | DUPERRAT (F.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | | DECOURT (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique (Broca) | | HUGUIER (J.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) | | TURPIN (R.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) | | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | | BERNARD (J.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | | CASTAIGNE (P.) |
| Cliniques medicales | Bicêtre | DEPARIS (M.) |
| | Broussais | MILLIEZ (P.) |
| | Cochin | BROUET (G.) |
| | Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| | Lariboisière | SÈZE (S. de) |
| | Pitié | DREYFUS (G.) |
| | Saint-Antoine | KOURILSKY (R.) |
| | Saint-Antoine | BOUDIN (G.) |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) | DEBRAY (Ch.) |
| Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | MARIE (J.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) | DEROT (M.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | DAVID (M.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | GARCIN (R.) |
| Cliniques obstétricales — Baudelocque | LACOMME (M.) |
| Cliniques obstétricales — Saint-Antoine | MERGER (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | VARANGOT (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) | OFFRET (G.) |
| — — (Cochin) | BREGEAT (P.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | AUBRY (M.) |
| Clinique de pédiatrie | MOZZICONACCI (P.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | THIEFFRY (S.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) | BERNARD (E.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | MICHAUX (L.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière) | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | ROUX (M.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | LEMAIRE (A.) |
| Clinique toxicologique | GAULTIER (M.) |
| Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) | JUDET (R.) |
| Clinique urologique (Cochin) | ABOULKER (P.) |
| — — (Necker) | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) | LAPLANE (R.) |
| Séméiologie médicale (A. Chantin) | DOMART (A.) |
| — — (Lariboisière) | BOUVRAIN (Y.) |
| — — (Pitié) | RAMBERT (P.) |
| — — (Rothschild) | WOLFROMM (R.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) | POILLEUX (F.) |

b) **Professeurs à titre personnel :**

| | |
|---|---|
| Hématologie | ANDRÉ (R.) |
| | BOUSSER (J.) |
| Hydrologie et climatologie | GIBERTON (A.) |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.) |
| Médecine | AZERAD (E.) |
| | BOUR (H.) |
| | CABROL (Ch.) |
| | GROSSIORD (A.) |
| | LAMBLING (A.) |
| | LAUNAY (Cl.) |
| | PAYET (M.) |
| | PERRAULT (M.) |
| | SIGUIER (F |
| | WORMS (R.) |
| Neuro-chirurgie | LE BEAU (J.) |
| Neurologie | LHERMITTE F. |
| Neuro-psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie | MADURO (R.) |
| Pédiatrie | POLONOVSKI (Cl.) |
| | ROYER (P.) |
| Pneumo-Phtisiologie | KREIS (B.) |
| | MEYER (A.) |
| Rhumatologie | DELCARRE (F.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie pathologique | GOUYGOU (Ch.) |
| Anesthésiologie | VOURC'H (G.) |
| Bactériologie | CHRISTOL (D.) |
| Biochimie médicale | CARTIER (P.) GONNARD (P.) |
| Biologie médicale | HARTMANN (L.) |
| Hématologie | BILSKI-PASQUIER (G.) |
| Maladies infectieuses | DUPONT (V.) |
| Physique médicale | COURSAGET (J.) GREMY (F.) |
| Physiologie | GIRARD (Fr.) |
| Stomatologie | CHAPUT (Mme A.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.) |

## III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

| | |
|---|---|
| Bactériologie | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch |
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. ch. |

## IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

| | |
|---|---|
| Statistique médicale et épidémiologique | SCHWARTZ (D.) |

---

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. LENA (J.) |
| Conseillers administratifs | Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.) |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque<br>Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.), |
| Bibliothécaires | Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON MARI

A MON PERE,

que je remercie ici de l'exemple
qu'il m'a toujours donné par sa
bonté et sa conscience dans sa vie
de médecin;
en témoignage de ma sincère et
profonde affection;

A MA MERE,

pour toute son affection et sa
délicate compréhension.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544317_0022

A MON FRERE,

A MES SOEURS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A MON MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOZZICONACCI

qui a bien voulu nous donner le sujet de cette thèse, et nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CARAVANO,

qui nous a conseillé et guidé au cours de notre travail;

Qu'il soit ici remercié et assuré de nos sentiments respectueux.

Nous remercions également de leur collaboration au Centre International de l'Enfance du Chateau de Longchamp, Mademoiselle J. LEMAIRE du laboratoire du Rhumatisme et Madame E. ORSAUD pour ses conseils statistiques.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BASTIN

que nous remercions de nous avoir permis d'effectuer une partie de notre travail dans leur service à l'hôpital Claude-Bernard.

Nous les prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES D'EXTERNAT:

--Monsieur le Professeur Robert JUDET,

- Monsieur le Docteur GROSSIORD,

- Monsieur le Docteur NOUAILLE,

- Monsieur le Professeur MICHAUX,

- Monsieur le Docteur MANDE,

- Monsieur le Professeur CATHALA,

- Monsieur le Docteur FOUQUET,

- Monsieur le Professeur MOZZICONACCI,

- Monsieur le Professeur MOLLARET.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

- Monsieur le Docteur DUCHE,
- Monsieur le Docteur CORBIN,
- Monsieur le Docteur AUZEPY,
- Monsieur le Docteur LEPERCQ,
- Monsieur le Docteur DENIS,
- Monsieur le Docteur VIC-DUPONT,
- Monsieur le Docteur ATTAL,
- Monsieur le Docteur PHAM,
- Monsieur le Docteur GIRARD,
- Monsieur le Docteur BOISSE,
- Monsieur le Docteur HAYEM..

en remerciement pour l'enseignement
et les sages conseils qu'ils nous
ont donnés.

# P L A N

I / Introduction.

II/ Historique.

III/ Principe de la méthode..

IV / Matériel d'étude.

V / Etalonnage :

I Dispersion des résultats sur l'ensemble des cas étudiés, dans une population de "bien-portants" en éliminant les sujets infectés aigus.

2 Taux trouvés chez des sujets non infectés,

- Résultats globaux..
- Taux trouvés chez les"petits".
- Taux trouvés chez les "grands enfants".

3 Taux trouvés chez les porteurs de germes.

4 Taux trouvés chez les "infectés aigus" : scarlatines.

5 Conclusions pratiques :

Détermination du taux normal et du taux élevé.

6 Causes d'erreurs.

VI / Etude comparative avec les autres anticorps (ASO, AH.)

I chez les porteurs de germe : "petits"
"grands"

2 chez les "infectés aigus".

3 Conclusions.

4 Cas discordants.

VII/ Etude longitudinale tout au long de l'enquête sur quelques cas typiques de porteurs de germe et de scarlatine, en essayant de mettre en évidence :

- les délais d'apparition des taux élevés en fonction de la date

de mise en évidence du germe.

- l'amplitude.
- les délais de normalisation.

VIII/ Etude de la variation du taux des anticorps d'après le type de Streptocoque.

IX / Intérêt pratique :

- Sensibilité de la méthode.
- Valeur groupée avec les deux autres tests.

X / Conclusions.

XI / Bibliographie.

# INTRODUCTION

La meilleure connaissance des propriétés antigéniques du streptocoque a permis d'individualiser plusieurs facteurs responsables de formation d'anticorps spécifiques. Rappelons que les anticorps streptococciques couramment étudiés sont ceux que les sujets développent contre les enzymes diffusibles secrétés par le streptocoque : streptolysine, streptokinase, hyaluronidase, DPNase, DRNase, protéase. Ces réactions témoignent seulement de l'infection et non pas de l'immunité, et aucune d'elles n'est spécifique de chaque type de streptocoque.

Si parmi ces anticorps certains sont bien connus et d'utilisation courante, tels les ASO et à un degré moindre les AH, le dosage de l'ADPNase est de découverte récente.

La production d'anticorps présente de nombreuses variations qui dépendent :

- de la nature du contact avec le streptocoque : infection aigue ou porteurs de germes simples ;
- du type du streptocoque en cause;
- de la sensibilité individuelle des sujets, plus ou moins aptes à fabriquer des anticorps pour un antigène donné.

Il est donc très important en pratique de déterminer quelles sont les méthodes sérologiques les plus fidèles et les plus sensibles, isolées ou associées, qui permettent de confirmer avec le moins de causes d'erreur possible, une affection streptococcique dont la nature ou la date de survenue ne sont pas toujours certains cliniquement.

A partir de certaines enquêtes récentes dont nous avons pu analyser les résultats, il nous est apparu intéressant d'étudier plus particulière-

ment la valeur du dosage de l'ADPNase dans différents groupes d'enfants et de les comparer ensuite aux autres réactions sérologiques mieux connues.

Nous avons pu, à la lumière de quelques publications sur ce sujet, puis par les données de nos enquêtes, mettre en évidence la valeur certaine de cette étude sérologique, tant sur le plan diagnostic que pour la surveillance d'une évolution.

Nous allons maintenant rapporter les résultats de ce travail.

o O o

# H I S T O R I Q U E

Le clivage du DPN par un enzyme spécifique au niveau du chainon nicotinamide-ribose a été décrit en 1942 par HANDLER et KLEIN sur des tissus d'animaux.

Cet enzyme considéré comme la DPNase a été étudié par Mc ILWAIN et RODNIGHT en 1949 sur le cerveau.

D'autre part KORNBERG et PRICER en 1950 ont étudié et purifié à partir de la pomme de terre un enzyme qui hydrolise le DPN en acide adénylique et nicotinamide mononucléotide.

En 1951, KAPLAN, COLOWICK et NASON isolent à partir du Neurospora Crassa un enzyme qui attaque le chainon nicotinamide-ribose du DPN. Cet enzyme se trouve en haute concentration dans le milieu de culture pauvre en zinc du Neurospora.

Les propriétés de l'enzyme du Neurospora sont semblables à celles de l'enzyme du cerveau qui hydrolyse le groupement nicotinamide-ribose du DPN sauf que :

a) la nicotinamide inhibe l'action de l'enzyme du cerveau mais n'a pas d'influence sur l'enzyme du Neurospora;

b) l'enzyme du cerveau agit dans les limites étroites de pH alors que l'enzyme du Neurospora agit dans un pH optimum large.

SWIFT en 1949 et MURPHY en 1950 considèrent que les infections streptococciques sont responsables des changements de forme et de fonction du coeur chez des êtres humains atteints de rhumatisme articulaire et chez des animaux en expérience, mais la manière avec laquelle ces infections streptococciques opèrent ces changements restaient obscures. KELLNER en 1954

montre qu'une seule injection de proteinase streptococcique cristalline, cause des nécroses focales du myocarde chez des lapins, des souris et des cobayes; on avait d'autre part remarqué que des solutions contenant de la streptolysine O provoquaient une contraction systolique du coeur isolé de grenouille.

En 1956, KELLNER montre qu'une petite quantité de streptolysine O perfusée dans des coeurs isolés de cobayes, de lapins et de rats, provoque une perte rapide et irréversible du pouvoir contractile du myocarde.

CARLSON en 1956 constate que des préparations partiellement purifiées de streptolysines O inhibent régulièrement le métabolisme oxydatif des mitochondries préparées à partir du myocarde de lapins quand certains constituants du cycle de l'acide citrique sont employés comme substats (citrate, fumarate, ou alpha ceto-glutamate). Quand le succinate est employé comme substrat, le phénomène n'est plus observé, ce qui semble indiquer une interférence sous-jacente avec le DPN. On démontre que l'agent responsable de cet effet est un produit streptococcique différent de la streptolysine O. En 1957 CARLSON précise les caractéristiques de l'enzyme qui détruit le DPN et sa séparation d'avec la streptolysine O.

On précise ensuite quelles souches de streptocoques produisent la DPNase et l'existence d'un parallélisme entre la capacité de produire la DPNase et les autres propriétés de ces streptocoques comme le type sérologique, le pouvoir pathogène et la virulence.

L'enzyme injecté à des lapins ou à des cobayes stimule la production d'anticorps qui neutralisent la propriété de cet enzyme de détruire le DPN. De plus des anticorps neutralisants similaires sont mis en évidence dans le sérum de malades hospitalisés; le taux de ces anticorps monte brusquement à la suite d'une infection streptococcique, et se comporte de façon parallèle aux taux des autres anticorps streptococciques dosés dans les sérums humains.

En 1961 PETERSEN étudie la méthode de concentration de l'enzyme et ses caractéristiques.

Parallélement le dosage de l'ADPNase a été étudié par plusieurs auteurs dans différents cas d'affections streptococciques :

En 1959 BERNHARD et STOLLERMAN étudient ses variations chez des sujets atteints d'angine à streptocoque et de rhumatisme articulaire aigu.

En 1962, GONZAGA et RAMMELKAMP rapportent les résultats trouvés chez des sujets atteints de glomérulonéphrite aigue. La même année, AYOUB et WANNAMAKER publient leurs résultats chez des sujets atteints de glomérulonéphrite aigue et de rhumatisme articulaire.

## PRINCIPE DE LA METHODE

### TITRAGE DE LA NICOTINAMIDE ADENINE DINUCLEOTIDASE (+)

Le DPN servant de substrat à la réaction est titré par photométrie. On détermine l'opacité à la longueur d'onde de 340, du complexe formé par le substrat et un réactif qui peut être le KCN en solution Molaire ou le Métabisulfite de Na en solution à 5/100, plus maniable. On établit ainsi une courbe photométrique de solutions de DPN renfermant 0,1 0,2 0,3 ... 1,0 µ Mole de DPN/ml.

L'enzyme est préparé par précipitation fragmentée et purification partielle du surnageant d'une culture de 18 heures d'une souche bonne productrice (souche C 203 S de Christensen). On fait agir des doses croissantes d'enzyme sur une dose fixe de substrat; l'unité d'enzyme est la quantité qui détruit 0,01 µ Mole de substrat en 7minutes et demie à 37°. L'activité se détermine par titrage du substrat restant.

Pour le titrage des anticorps, les sérums décomplémentés sont dilués en progression géométrique à partir de 1/8 et mis en présence d'un volume d'enzyme renfermant 80 à 100 unités, pendant une demie-heure à 37°. L'enzyme non combiné après cette période de fixation est titré par son action, en 7 minutes et demie, sur 1 µ Mole de substrat.

Une unité d'anticorps est la quantité qui inhibe 100 unités d'enzyme.

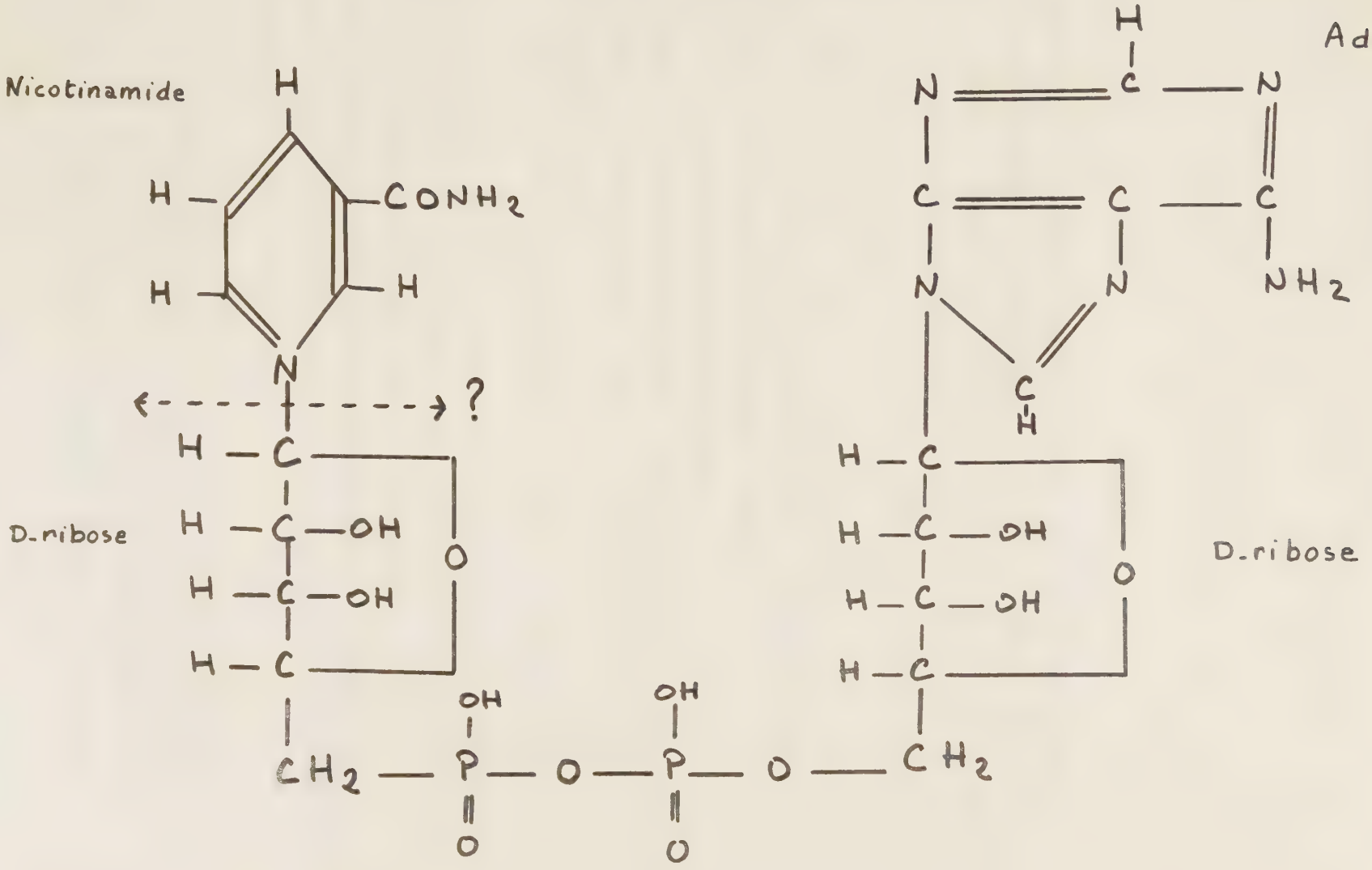
Toutes les opérations se font dans un tampon phosphate M/15, pH 7,4, renfermant 1/1000 d'albumine bovine.

o O o

= (+) nouvelle dénomination correspondant aux principes actuels de la nomenclature chimique.

# Formule chimique du DPN ou Coenzyme I

et emplacement hypothétique de son clivage



## MATERIEL D'ETUDE

Nous avons disposé pour effectuer notre étude de trois enquêtes :

I/ L'une portant sur les enfants d'une crèche, enfants agés par conséquent de moins de trois ans et cliniquement bien portants. L'enquête s'est effectuée durant une période d'une année (1962) comprenant :

- un prélèvement de gorge tous les quinze jours, avec typage du streptocoque hémolytique trouvé;
- un prélèvement de sang toutes les six semaines, avec dosage des différents anticorps : antistreptolysines (ASO), antihyaluronidases (AH) et antidiphosphopyridine-nucleotidases (ADPNase).

Les enfants ont été groupés en trois catégories :

- le groupe I, comprenant les "petits" de deux à treize mois (41 enfants)
- le groupe II, comprenant les "moyens" de dix-huit mois à deux ans (30 enfants);
- le groupe III comprenant les "grands" de deux à trois ans (25 enfants).

Dans le groupe I, aucun streptocoque n'a été mis en évidence dans la gorge de ces enfants pendant quatre à cinq mois. A la fin de l'enquête, n'ont été mis en évidence que sept porteurs sur 41 sujets.

Dans les deux autres groupes, des prélèvements de gorge positifs pendant cinq mois ont été mis en évidence : chez les "moyens", 20 porteurs ont été dénombrés, et 18 chez les "grands".

II/ La seconde enquête a été effectuée au centre hospitalier de Brévannes (service du Docteur Gerbeaux), chez 48 enfants d'âge scolaire hospitalisés pour primo-infection tuberculeuse, et chez qui on s'est appliqué à rechercher cliniquement et bactériologiquement, de manière

systématique, toute trace d'infection streptococcique.

L'enquête s'est poursuivie durant une année (1960-1961), comprenant là encore des prélèvements de gorge et de sang tous les quinze jours, avec typage du streptocoque mis en évidence et dosage des différents anticorps streptococciques .

Au terme de l'enquête ont été découverts :

- 20 enfants non porteurs, c'est à dire ayant eu des prélèvements de gorge toujours négatifs;
- 28 porteurs, comprenant :
  - 12 porteurs prolongés d'un seul type de streptocoque;
  - 12 porteurs prolongés de plusieurs types (lorsque deux ou trois types différents de streptocoque ont été mis en évidence lors des prélèvements successifs);
  - et 4 porteurs occasionnels (un seul prélèvement se révélant positif tout au long de l'enquête).

III/ La troisième enquête plus récente (1965) à porté chez des sujets "infectés aigus" : enfants ayant une scarlatine hospitalisés à l'hopital Claude Bernard (services du Professeur Mollaret et du Professeur Bastin), et comprenant 31 enfants de trois à douze ans, chez qui nous avons effectué un prélèvement de gorge et un premier prélèvement de sang à leur entrée dans le service avant tout traitement, un deuxième prélèvement au vingtième jour, et pour certains un troisième prélèvement au quarantième jour. Tous ces enfants ont été traités selon la méthode habituelle par de la pénicilline pendant cinq jours. A noter cependant qu'il était parfois difficile de préciser si l'enfant avait été traité auparavant en ville, et que dans quatre cas une injection de pénicilline avait été faite la veille des prélèvements. De sorte que s'il n'a été trouvé que 19 prélèvements de gorge positifs, dans aucun cas le diagnostic ne peut être mis en doute, les éruptions étant le plus souvent typiques et la desquamation ne manquant jamais.

Les streptocoques A découverts chez ces enfants n'ont pas été typés ; dans le sang les anticorps streptococciques (ASO, AH, ADPNase) ont été dosés comme dans les précédentes enquêtes.

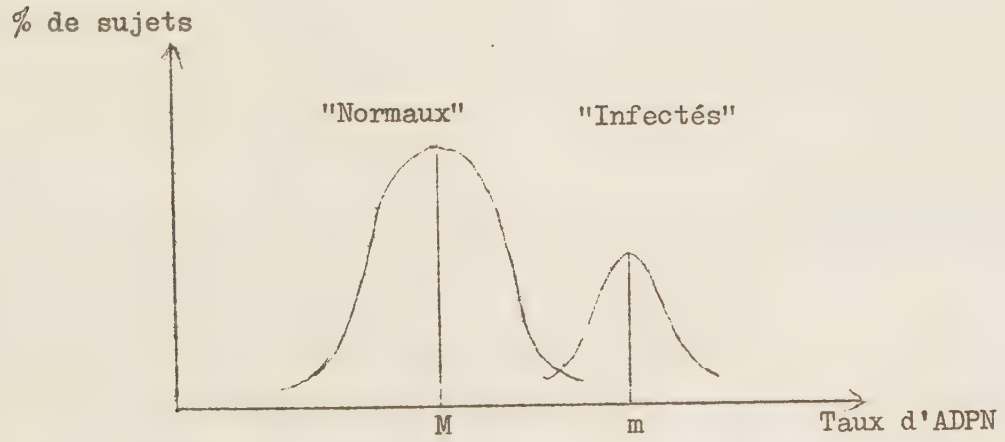
o O o

## E T A L O N N A G E

A partir de toutes ces données, il est avant tout nécessaire d'essayer de définir ce que l'on peut considérer comme taux "normal" ou taux "élevé" d'ADPNase , et leurs variations, avant de faire une étude comparative avec les autres examens sérologiques mieux connus.

I/ Dispersion des résultats sur l'ensemble des cas étudiés, dans une population de "bien-portants" (enquêtes menées sur les enfants de la crèche et du centre hospitalier de Brévannes), comprenant donc des enfants de deux mois à douze ans, et parmi eux des sujets non infectés non porteurs de germes, et des porteurs de germes.

Théoriquement ces résultats devraient se répartir sous forme de deux courbes représentant les deux catégories d'individus : les "normaux" et les "infectés", la plus grande courbe représentant autour d'une moyenne M la population normale, la seconde la population infectée.



En réalité la courbe que nous obtenons n'a pas du tout cette allure: nous avons une seule courbe continue avec un grand nombre de taux bas et des taux élevés de plus en plus rares (graphique n°1, où les taux d'ADPNase sont portés en abscisse sur une échelle semi-logarithmique, et le nombre de prélèvements en ordonnées). La pente de la courbe dépend naturellement de la répartition de l'infection sur l'ensemble des sujets, mais il n'y a pas de discontinuité, ce qui confirme bien que toute la population est "homogène pour le caractère considéré".

II/ Taux trouvés chez les sujets non infectés (non porteurs).
(L'enquête portant toujours sur les enfants de la crèche et de Brévannes).

1- L'étude de tous les résultats des prélèvements concernant les non porteurs, et portant sur 237 prélèvements, permet statistiquement de définir un taux moyen égal à 18,5 unités avec un écart type de 1,9.

Lorsque l'on porte tous ces résultats sur un graphique, avec en ordonnée le nombre de prélèvements en échelle semi-logarithmique et en abscisse les taux d'ADPNase (de dix en dix unités), on constate un nombre très élevé de prélèvements montrant des taux très bas (inférieurs à 10 unités), alors que le nombre de prélèvements dont les taux d'ADPNase augmentent, diminue ensuite progressivement surtout au dessus des taux de 30 à 40 unités . (graphique n° 2 a)

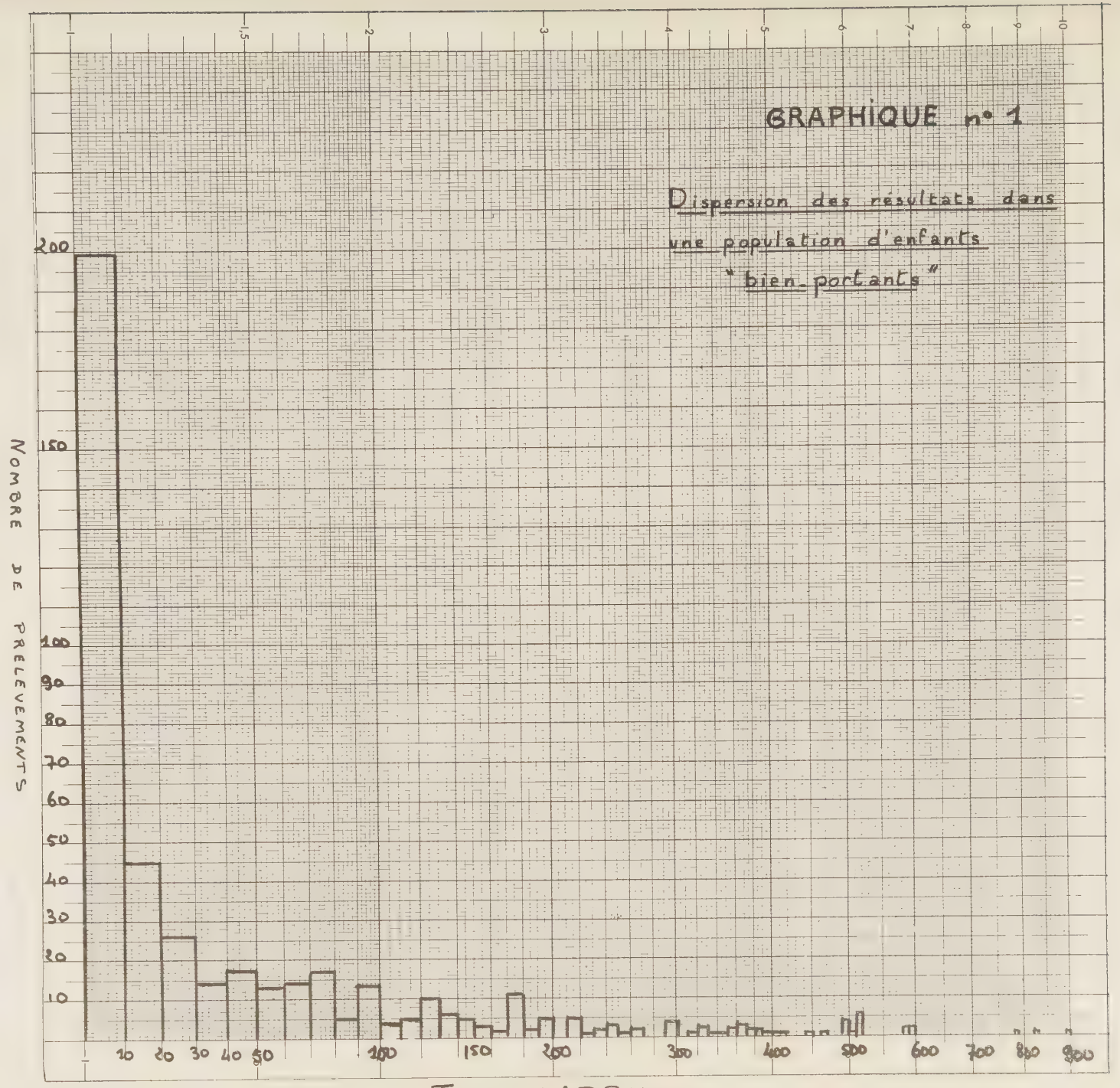
A noter cependant qu'il existe encore quelques prélèvements montrant des taux d'anticorps supérieurs à 100 unités, ce qui permet de supposer que dans cette population de "bien-portants", il existerait quelques sujets infectés dont le prélèvement de gorge se serait révélé négatif par insuffisance de nos méthodes de détection bactériologique, hypothèse paraissant la plus satisfaisante dans ces cas.

2- Il nous est apparu intéressant de séparer les taux trouvés chez les "petits" de la crèche (enfants de moins de trois ans), de ceux trouvés chez les enfants plus grands de l'enquête de Brévannes.

a) Chez les "petits", la majorité des taux trouvés est inférieure à 10 unités. Notons cependant que cette enquête n'englobe pas la période immédiatement post-natale, durant la quelle il existe dans la majorité des cas des taux décroissants d'anticorps maternels transmis. KELLNER A. et ses

# GRAPHIQUE n° 1

Dispersion des résultats dans une population d'enfants "bien portants"



collaborateurs en 1958, ont montré que les taux d'ADPNase trouvés dans le sang du cordon ombilical et chez les enfants de zéro à six mois, sont identiques à ceux trouvés chez les adultes, reflétant ainsi le taux des anticorps maternels transmis; d'autre part que de six mois à cinq ans, avec quelques rares exceptions, les titres sont extrêmement bas, ces résultats concordant avec les notres.

En portant les résultats sur le même graphique que les résultats globaux des non-porteurs, nous constatons une très grande majorité de prélèvements pour des taux inférieurs à 10 unités, et au dessus de 40 unités nous ne trouvons pratiquement plus aucun prélèvement (graphique n°2 b).

Statistiquement l'étude portant sur 135 prélèvements a permis de définir un taux moyen de 7,7 avec un écart type de 0,8, c'est à dire inférieur à 10 unités étant donné la sensibilité de la méthode du dosage qui ne permet pas de préciser des taux inférieurs à 10 unités.

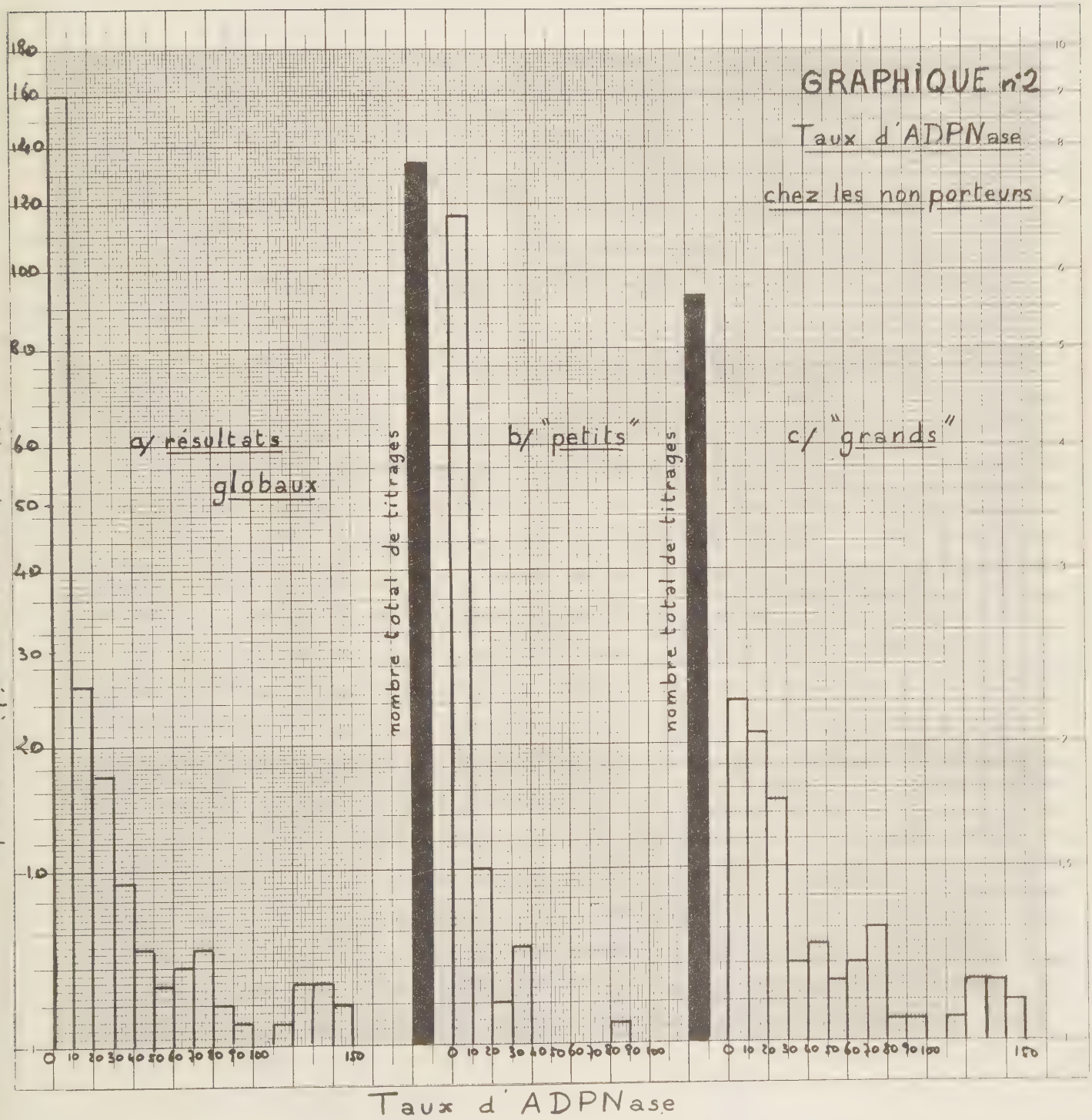
b) Chez les "grands" de Brévannes, les résultats sont moins nets que chez les "petits".
Ici pour 93 prélèvements le taux moyen trouvé est de 36,7 avec un écart type de 4.

A noter qu'au dessus de 30 unités le nombre des prélèvements diminue et que c'est chez les "grands" que nous retrouvons ces quelques taux d'ADPNase élevés supérieurs à 100 unités (graphique n° 2 c) ; ce qui semble bien confirmer que les porteurs de germes sont plus fréquents chez les grands enfants.

III/ Taux trouvés chez les porteurs de germes : sujets ayant eu un ou plusieurs prélèvements de gorge positifs au cours de l'enquête, sans tenir compte ni de la clinique ni des taux des autres anticorps.

Ici pour 168 prélèvements, nous trouvons un taux moyen de 147 unités avec un écart type de 12, soit un taux très élevé par rapport aux non-porteurs.

Mais en considérant le graphique n° 3, nous constatons que les taux d'ADPNase chez les porteurs de germes varient énormément (des taux inférieurs à 10 unités jusqu'à 1000 unités), ceci sans discontinuité notable, avec un maximum aux alentours de 40 à 100 unités, et le nombre de prélè-


GRAPHIQUE n°2
Taux d'ADPNase
chez les non porteurs
a/ résultats globaux
b/ "petits"
c/ "grands"
nombre total de titrages
nombre total de titrages
Taux d'ADPNase

vements étant de plus en plus rare à mesure que les taux d'ADPNase augmentent.

Devant un tel graphique il semble que nous pouvons grouper les porteurs de germes en deux catégories :

a) les "porteurs sains", avec un taux peu élevé d'anticorps (115 prélèvements sur 168, inférieurs à 150 unités, soit 69% des sujets).

b) les "porteurs infectés" "sub-cliniques" avec un taux élevé d'anticorps (53 prélèvements sur 168, supérieurs à 150 unités, soit 31% des sujets).

la limite entre ces deux groupes étant cependant impossible à déterminer.

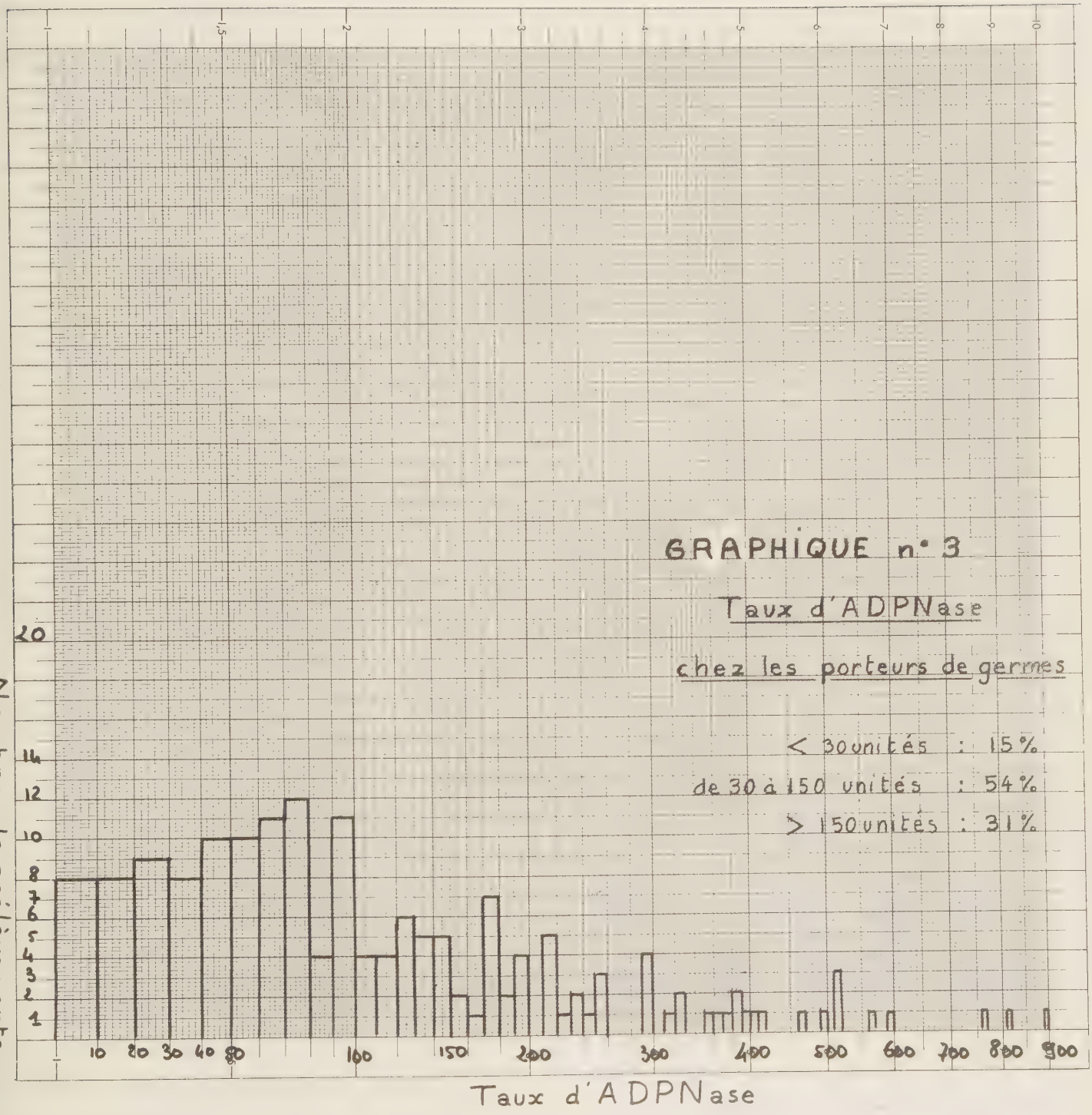
Le graphique n° 4 (a et b) fait mieux ressortir encore la nette différence de dispersion des taux d'ADPNase qui existe entre les porteurs de germes et les non porteurs.

IV/ Taux trouvés chez les "infectés aigus", résultats de l'enquête pratiquée à l'hopital Claude-Beraard chez des scarlatineux où l'atteinte streptococcique est certaine et récente.

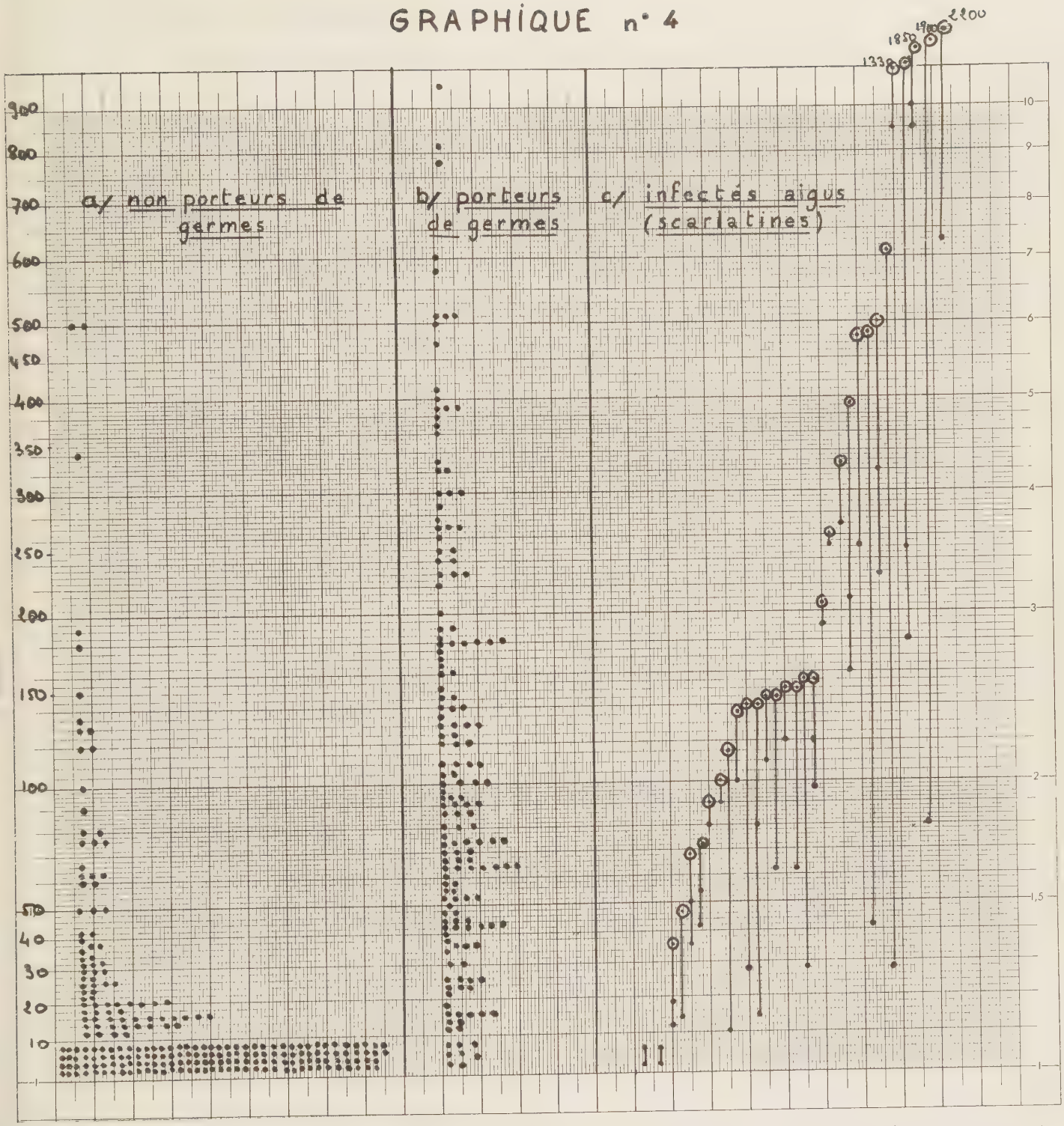
Ici chez certains enfants nous avons trouvé des taux très élevés d'ADPNase allant jusqu'à 2000 unités; les taux augmentaient pratiquement toujours du premier au second prélèvement, à de rares exceptions près.

A signaler deux enfants de trois et quatre ans qui ont présenté des signes évidents de scarlatine et une desquamation, avec prélèvement de gorge positif dans un cas, négatif dans l'autre (mais fait après une injection de pénicilline), et ayant eu des taux très bas d'ADPNase, inférieurs à 10 unités tout au long de l'enquête.

En considérant les taux les plus élevés pour chaque enfant (graphique n° 4 c), nous pouvons conclure que la majorité des taux sont supérieurs à 140-150 unités : 9 sujets ayant des taux inférieurs dont deux inférieurs à 10 unités, contre 22 ayant des taux supérieurs; et parmi ces 9 enfants, trois n'ont présenté qu'une éruption minime et aucune élévation des autres anticorps streptococciques, les six autres enfants ayant fait une éruption typique; il a cependant été impossible de vérifier si ces enfants avaient été traités avant leur entrée à l'hôpital.


GRAPHIQUE n° 3
Taux d'ADPNase
chez les porteurs de germes
< 30 unités : 15 %
de 30 à 150 unités : 54 %
> 150 unités : 31 %
Nombre de prélèvements
Taux d'ADPNase

# GRAPHIQUE n° 4




N 203

• chaque point représente un prélèvement. ◎ chaque point cerclé correspond au taux le plus élevé au cours de l'évolution chez un même enfant

V/ Conclusions pratiques.

Au terme de cette étude nous pouvons dégager quelques résultats sur lesquels nous nous baserons pour la suite de notre travail :

1) Nous pouvons tout d'abord affirmer que chez les "petits" indemnes de toute affection streptococcique, le taux normal d'ADPNase est inférieur à 10 unités.

2) Nous pouvons admettre que chez les non-porteurs de germes en général le taux normal d'ADPNase est inférieur à 30 unités, et qu'un taux élevé supérieur à 150 unités confirme une affection streptococcique en cours ou récente.

3) Le problème devient plus difficile pour les résultats moyens compris entre 50 et 100 unités. S'agit-il dans ces cas d'une infection latente, peu virulente, où le taux d'anticorps reste peu élevé, ou s'agit-il d'une infection ancienne avec décroissance du taux des anticorps ? Dans tous ces cas l'étude comparative avec les autres taux d'anticorps devient indispensable.

VI/ Enfin il faut citer quelques causes d'erreur que nous avons pu relever au cours de notre étude.

- C'est le cas des non porteurs de germes ayant une sérologie élevée, anomalie due certainement à une insuffisance dans nos méthodes de détection bactériologique.

- C'est le cas également des infectés aigus ayant une sérologie basse où l'étude comparative avec les autres réactions sérologiques (ASO, AH) s'avère nécessaire.

o O o

## ETUDE COMPARATIVE AVEC LES AUTRES ANTICORPS STREPTOCOCCIQUES

Après avoir ainsi précisé les taux d'ADPNase qui peuvent être considérés comme bas ou élevés, il faut dans un deuxième temps comparer ces résultats à ceux des autres anticorps streptococciques chez les mêmes sujets étudiés dans les différentes enquêtes décrites précédemment :

- chez les porteurs de germes inférieurs à 3 ans,
- chez les grands enfants porteurs de germes,
- chez les scarlatineux.

Il est d'abord nécessaire de rappeler quelles sont les références essentielles pour une telle étude comparative, c'est à dire préciser les chiffres de base que nous classons par convention en taux "bas", "moyens", et "élevés"; nous nous basons :

- pour l'ADPNase sur les chiffres que nous venons de déduire;
- pour les ASO et les AH sur les chiffres tirés de précédentes enquêtes et connus depuis plus longtemps (relevés en particulier dans l'étude de R. CARAVANO sur le dosage de l'antistreptolysine O en 1961), que nous donnons ici.

- ADPNase : Taux bas : inférieurs à 30 unités
  moyens : de 30 à 150 unités,
  élevés : supérieurs à 150 unités.

- ASO : Taux bas : inférieurs à 150 unités,
  moyens : de 150 à 300 unités,
  élevés : supérieurs à 300 unités.

- AH : Taux bas : inférieurs à 1000 unités,
moyens : de 1000 à 10.000 unités,
élevés : supérieurs à 10.000 unités.

Au cours de notre étude comparative, pour chaque enfant nous n'avons pris que les taux d'anticorps les plus élevés dans les différents prélèvements effectués.

I/ Chez les porteurs de germes :

Nous séparerons là encore les "petits" de la crèche des "grands" de Brévannes.

a) Chez les petits (graphique n° 5 a).

Lorsque l'on représente chaque anticorps par une colonne et que l'on délimite dans chacune d'elles le nombre d'enfants présentant des taux bas, moyens et élevés, on constate que la colonne représentant les ADPNase contient en majorité des taux élevés et des taux moyens, alors que celle des ASO contient une majorité de taux bas et celle des AH un nombre presque nul de taux élevés (un seul enfant avait un taux supérieur à 10.000 unités).

b) Chez les grands enfants (graphique n° 5 b), les résultats sont tout à fait différents.

Il n'existe ici que très peu de taux bas (trois enfants pour l'ADPNase et un enfant pour les ASO), aucun taux inférieur à 1000 unités pour les AH, les colonnes des ASO et de l'ADPNase contiennent le même nombre de taux élevés; c'est la colonne des AH qui présente ici le plus grand nombre de taux élevés, il semble donc que le dosage des AH soit l'examen le plus sensible dans ces cas.

II/ Chez les infectés aigus (scarlatineux) (graphique n° 5 c).

La colonne de l'ADPNase présente le plus grand nombre de taux élevés, celle des ASO est assez peu différente de celle des ADPNase, par contre la colonne des AH montre un nombre de taux élevés beaucoup moins grand que chez les porteurs de germes de Brévannes.

Si nous séparons les prélèvements effectués chez les scarlatineux en deux groupes distincts, en mettant d'une part les résultats du premier

prélèvement effectué au tout début de l'infection et d'autre part ceux du deuxième prélèvement au vingtième jour environ de l'infection (graphique n° 5bis) nous constatons que :

- lors du premier prélèvement c'est la colonne représentant les ADPNase qui contient le plus grand nombre de taux moyens et élevés, alors que celle des AH ne contient que très peu de taux élevés;
- lors du deuxième prélèvement le nombre de taux élevés pour les trois anticorps a augmenté, la colonne des ADPNase ayant toujours le plus grand nombre de taux moyens et élevés.

III/ Conclusion .

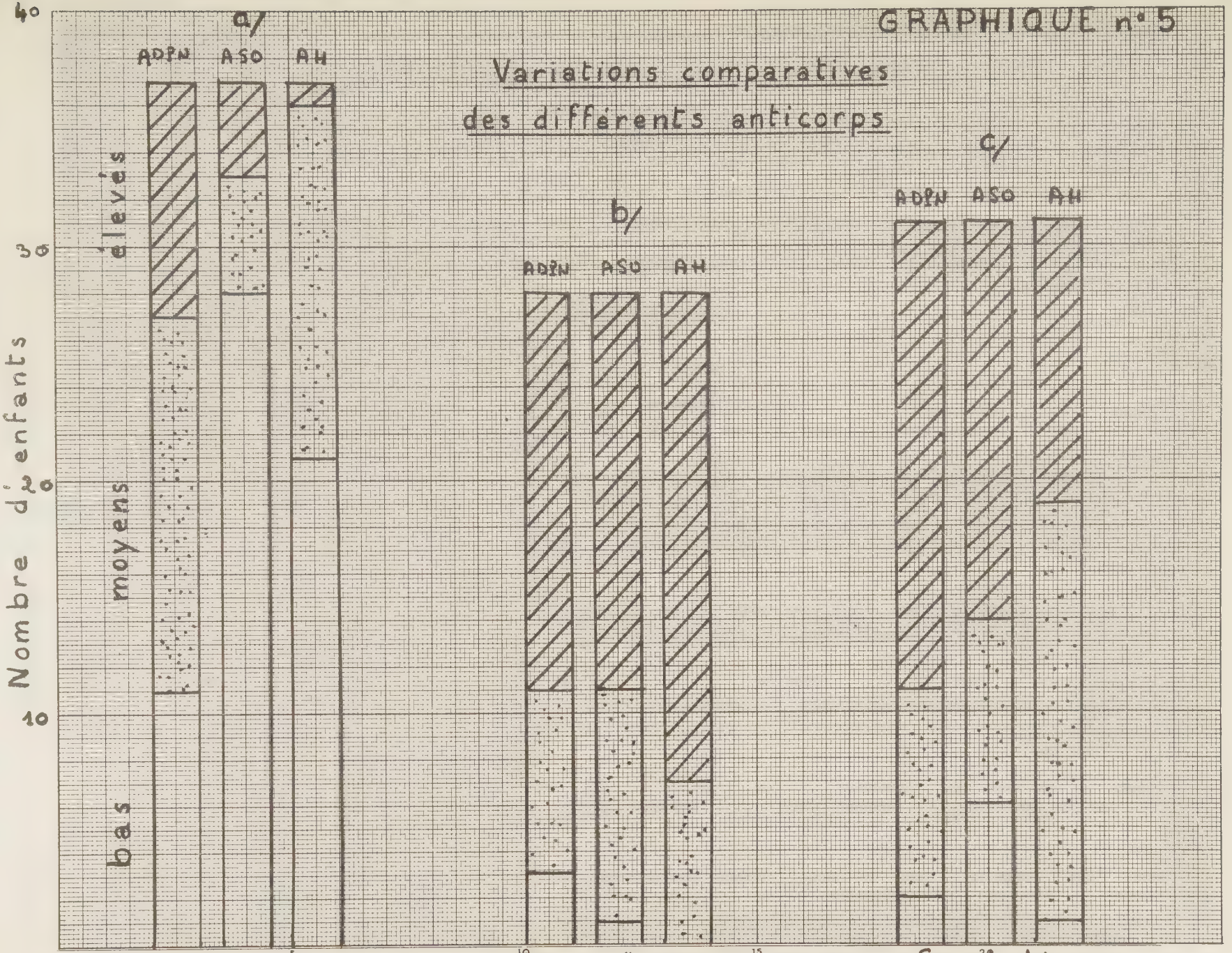
Au terme de cette étude comparative, il semblerait que l'ADPNase s'élève plus rapidement que les autres anticorps lors d'affections streptococciques récentes.

En effet :

- Chez les "petits" où les porteurs de germes ont été décelés au cours de l'enquête le plus souvent (donc porteurs de germes récents), c'est le dosage de l'ADPNase qui donne le plus de résultats élevés, alors que l'AH ne présente pratiquement que des taux bas.
- Chez les scarlatineux (infection streptococcique récente), c'est encore l'ADPNase qui présente les taux les plus élevés.
- Chez les porteurs de germes de Brévannes où dans la majorité des cas il s'agit de porteurs prolongés (plusieurs prélèvements de gorge positifs tout au long de l'enquête), et où l'enfant avait souvent déjà un streptocoque dans la gorge dès le début de l'enquête, il est intéressant de constater que les ASO et les ADPNase donnent les mêmes résultats, alors que les AH présentent des taux très élevés en général; ce qui laisserait supposer que le taux des AH n'augmente que très lentement et qu'il faudrait une infection prolongée pour qu'ils soient franchement augmentés.

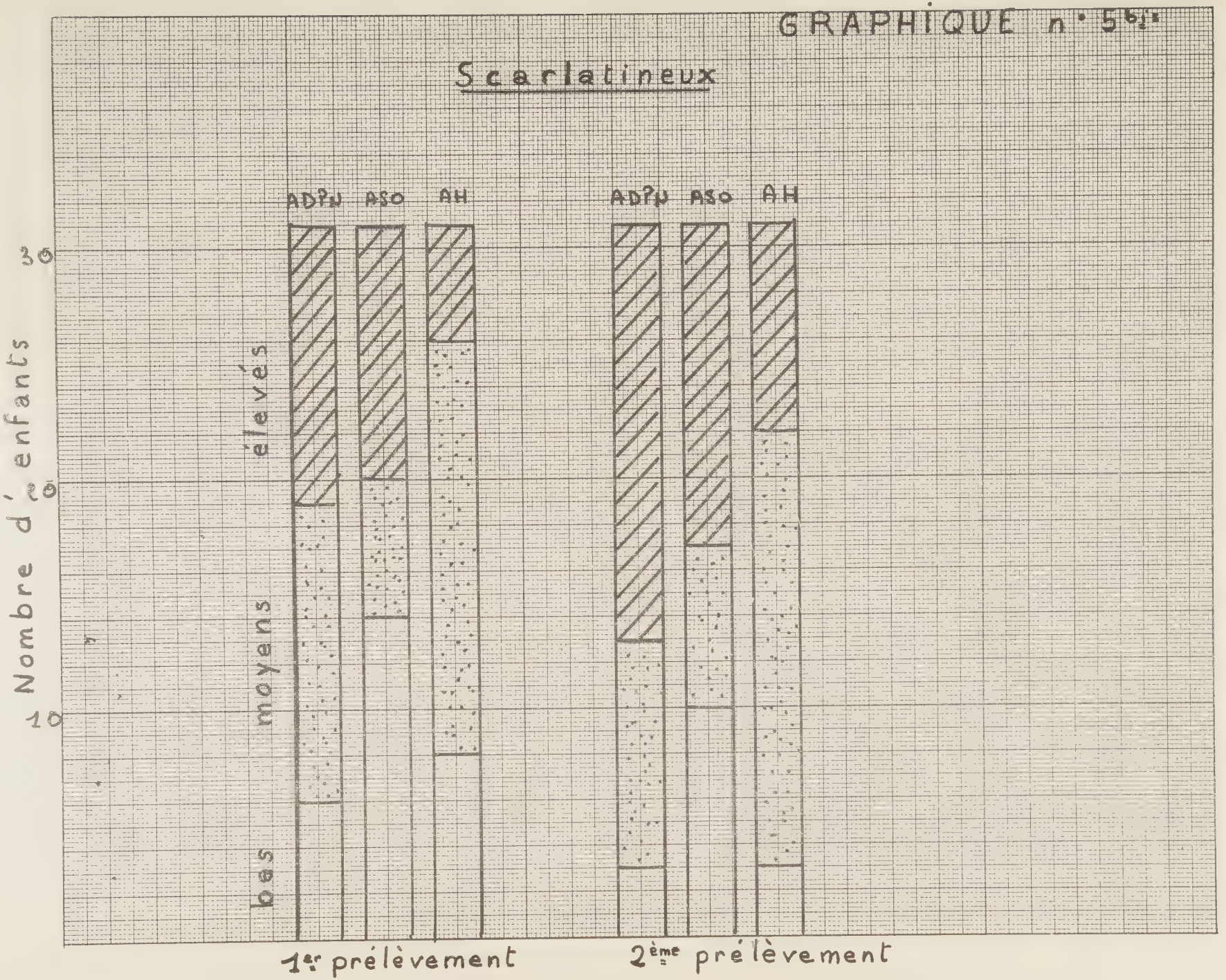
IV/ Il faut signaler d'autre part quelques cas discordants où une sérologie est à des taux élevés alors que les deux autres restent à des taux bas ou inversement. Ces cas expliqueraient qu'un dosage unique est souvent insuffisant et qu'il faut toujours replacer le sujet dans son contexte clinique.

o o o


GRAPHIQUE n° 5
Variations comparatives
des différents anticorps
a/
b/
c/
ADIN
ASO
AH
Nombre d'enfants
40
30
20
10
élevés
moyens
bas
"Petits" porteurs de germes.
"Grands" porteurs de germes.
Scarlatineux

GRAPHIQUE n° 56

# Scarlatineux



## ETUDE LONGITUDINALE DE QUELQUES CAS PRIVILEGIES

Après avoir comparé globalement l'ADPNase aux autres réactions sérologiques, il parait encore plus intéressant de faire une étude comparative longitudinale, c'est à dire de comparer les différents taux des anticorps dosés chez un même sujet tout au long de l'enquête, en essayant de déterminer pour l'ADPNase les délais d'apparition d'un taux élevé en fonction de la date de mise en évidence du germe, le taux maximum atteint et les délais de normalisation.

De toute notre enquête nous avons extrait quelques cas privilégiés et typiques de sujets ayant eu des prélèvements réguliers tout au long de la période d'observation.

Nous séparerons comme précédemment les porteurs de germes (petits et grands), des infectés aigus.

I/ Porteurs de germes :

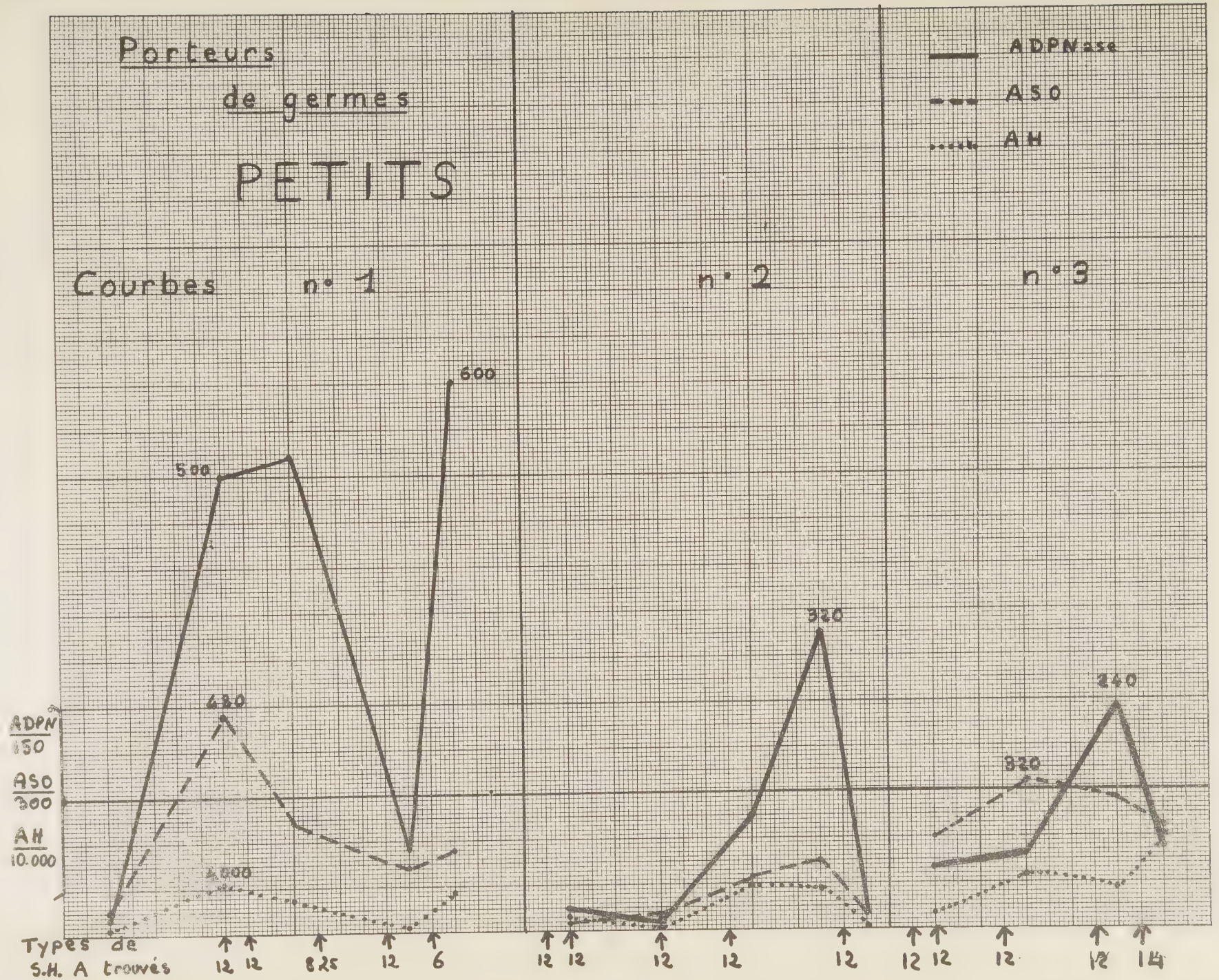
a) Petits :

- Courbe n° 1 :

Au départ les prélèvements de gorge sont négatifs et tous les anticorps sont à des taux bas. Au deuxième mois de l'enquête apparait un streptocoque hémolytique A de type 12 dans la gorge de l'enfant; on constate alors que les ASO montent à des taux élevés mais comparativement beaucoup moins que ceux des ADPNase.

Durant six mois les prélèvements de gorge mettent toujours en évidance un streptocoque A de type 12, tandis que les taux des anticorps baissent.

Au sixième mois apparait un nouveau type de streptocoque (A 6) dans


Porteurs
de germes
PETITS
ADPNase
ASO
AH
Courbes n° 1
n° 2
n° 3
600
500
480
320
320
240
ADPN
150
ASO
300
AH
10.000
4.000
Types de
S.H. A trouvés
12 12 8 25 12 6
12 12 12 12 12
12 12 12 12 14

la gorge du sujet qui coincide avec une réascension du taux de tous les anticorps : AH, ASO très peu, surtout des ADPNase qui atteint rapidement des chiffres très élevés (600 unités).

A noter que l'AH reste à des taux relativement bas, inférieurs à 4000 unités tout au long de l'évolution.

- Courbe n° 2 :

Ici l'enfant était porteur d'un streptocoque A du type 12 dès le début et le restera tout au long de l'enquête.

On constate que les trois anticorps restent à des taux bas durant un mois et demi, puis apparait une augmentation progressive de tous les anticorps qui retrouvent des taux bas en six mois environ. Les ASO et les AH montent très peu alors que les ADPNase atteignent des chiffres élevés (320 unités).

- Courbe n° 3 :

Le streptocoque A 12 est mis en évidence dans la gorge dès le début de l'enquête, les taux des ASO et des ADPNase sont moyennement élevés, puis augmentent progressivement; ici les ASO atteignent leur taux maximum avant les ADPNase, mais ceux-ci ont un taux maximum plus élevé.

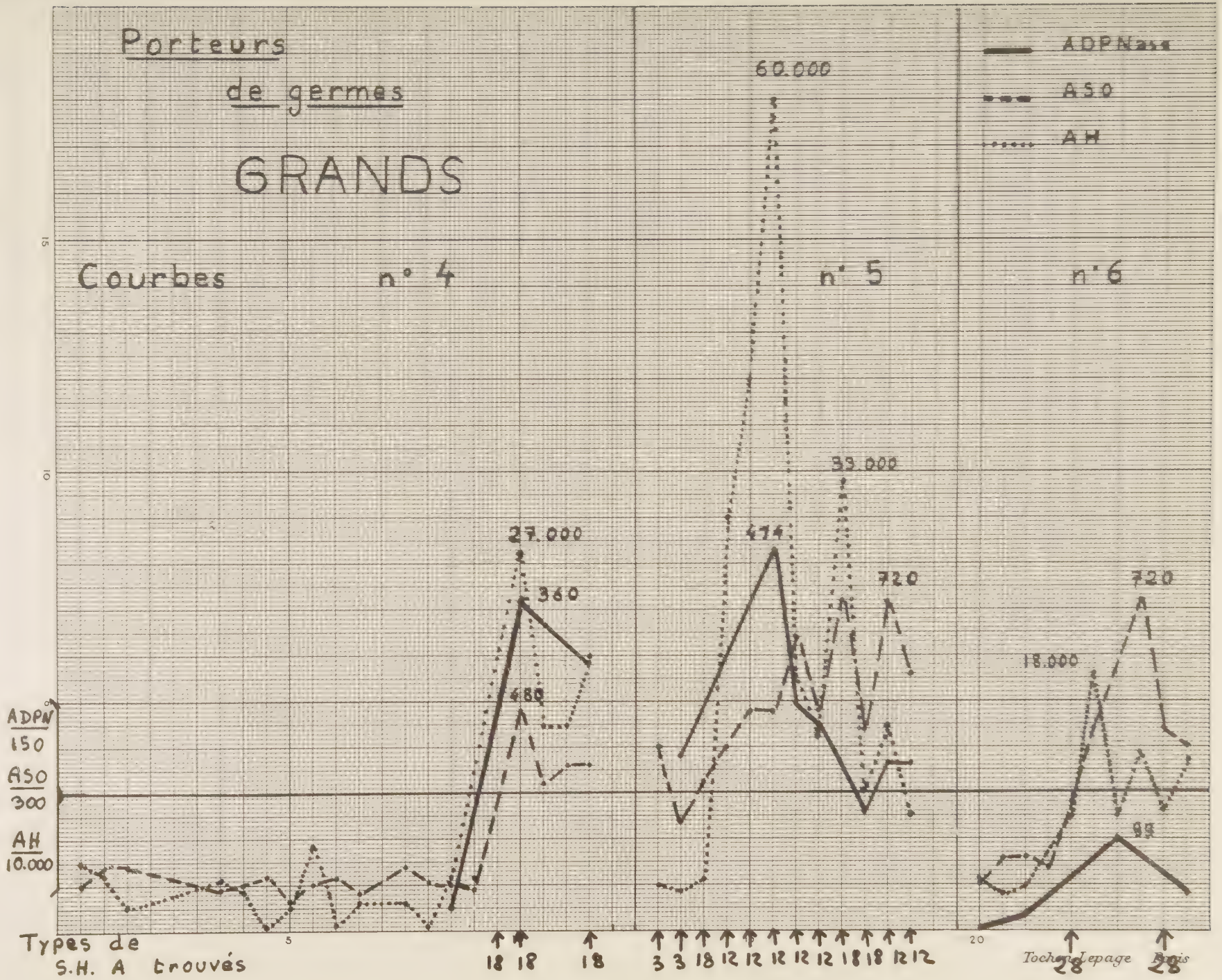
Au cinquième mois de l'enquête le type 14 a remplacé le type 12, les taux des ASO et des ADPNase sont à peu près identiques à ceux obtenus au départ de l'enquête et ne sont pas influencés par l'apparition du nouveau type. Les AH montent très lentement, atteignant leur chiffre maximum de 7000 unités à la fin de l'enquête.

b) Grands

- Courbe n° 4 :

Le streptocoque de type A 18 n'apparait pas avant le dixième mois de l'enquête; auparavant les taux des ASO et des AH sont bas; l'ADPNase n'a pas été dosé ici aussi souvent que les deux autres réactions.

Dès l'apparition du streptocoque A 18, on note une augmentation franche de tous les anticorps, surtout des ADPNase et des AH qui s'élèvent ici très nettement.


Porteurs
de germes
GRANDS
Courbes n° 4
n° 5
n° 6
ADPN
ASO
AH
60.000
33.000
27.000
474
360
720
480
720
18.000
99
ADPN
150
ASO
300
AH
10.000
Types de
S.H. A trouvés
18 18 18
3 3 18 12 12 12 12 12 12 18 18 12 12
28
28
Tocheu Lepage Paris

- Courbe n° 5 :

Il s'agit d'un porteur prolongé de plusieurs types de streptocoques A : 3, 18, 12. Les taux des ASO sont augmentés en permanence, les taux des AH atteignent des chiffres très élevés : 60.000 unités. Le taux des ADPNase est à son maximum à la même date que celui des AH, puis décroit plus rapidement.

- Courbe n° 6 :

L'ADPNase n'augmente pas comparativement aux autres réactions. Ici c'est le type de streptocoque A 28 qui a été mis en évidence dans la gorge du sujet, ce qui semblerait indiquer une variation des taux de l'ADPNase suivant le type de streptocoque, hypothèse qui sera étudiée plus loin.

II/ Scarlatineux :

Les courbes n'ont pu être tracées que dans les cas où trois prélèvements ont été pratiqués : le premier à l'entrée, le second au vingtième jour et le troisième au quarantième jour.

- Courbe n° 7 :

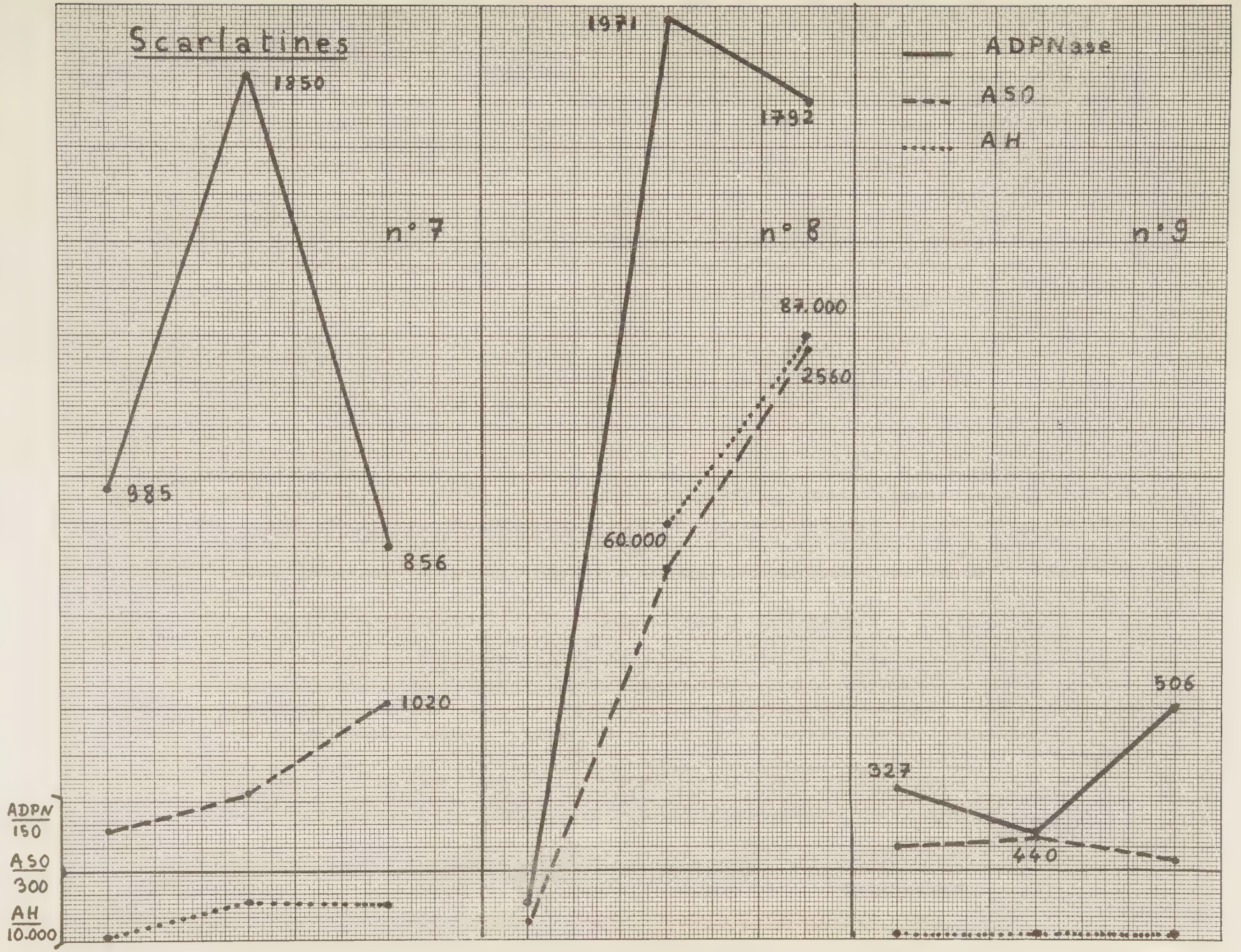
Dès le début le taux d'ADPNase est déjà très élevé, atteint un chiffre plus élevé (1300 unités) au vingtième jour pour décroitre ensuite, alors que le taux des ASO monte beaucoup moins rapidement et que celui des AH reste toujours bas.

- Courbe n° 8 :

A l'entrée les taux des ASO et des ADPNase sont très bas, mais au second prélèvement tous les taux sont élevés, surtout celui des ADPNase qui commence à décroitre ensuite tandis que ceux des autres réactions continuent de monter progressivement. Le taux des AH est ici augmenté mais moins cependant que celui des ADPNase.

- Courbe n° 9 :

Elle montre des taux beaucoup moins élevés et une augmentation des ADPNase seulement au troisième prélèvementL. Les AH ne montent pas au dessus de 1000 unités.


Scarlatines
1850
985
856
n° 7
1020
1971
1792
n° 8
87.000
2560
60.000
ADPNase
ASO
AH
n° 9
506
327
440
ADPN
150
ASO
300
AH
10.000

En conclusion, bien qu'il soit en fait difficile de conclure sur un petit nombre de courbes prises d'après les cas les plus typiques de l'enquête, il semble que l'ADPNase varie beaucoup plus vite que les autres anticorps lors d'un contage streptococcique atteignant les taux les plus élevés surtout chez les "petits" et les scarlatineux, où leur taux maximum est atteint plus rapidement que celui des deux autres réactions.

o O o

## ETUDE DE LA VARIATION DU TAUX DES ANTICORPS D'APRES LE TYPE DE STREPTOCOQUE

Cette étude a été effectuée chez les porteurs de germes de la crèche et de Brévannes. (L'enquête de Claude-Bernard sur les scarlatineux n'ayant pas comporté de typage du streptocoque).

Nous avons pris pour chaque type de streptocoque le taux d'ADPNase le plus élevé trouvé lors de l'enquête, mais au cours de celle-ci l'enfant pouvait être successivement porteur de plusieurs types de streptocoques.

Le tableau suivant nous renseigne sur les types les plus fréquemment trouvés et les moyennes des taux d'ADPNase correspondants.

STREPTOCOQUES HEMOLYTIQUES A

TYPES : 1 : 18, 10, 12, 10, 24, 392
2 : 145, 36
3 : 44, 10, 192
5 : 180, 180
6 : 250, 600
8 : 74
12 : 46, 96, 39, 78, 218, 104, 71, 104, 81, 30, 500, 320, 130, 68, 16, 27, 320, 10, 128, 230, 240, 113, 300, 59, 100, 820, 390, 414
Moyenne : 240
13 : 50
14 : 93
18 : 172, 360, 51, 132, 220, 70, 68, 16, 390, 297, 330
Moyenne : 191
19 : 140
25 : 27, 59, 10, 13, 10, 48, 92, 64, 44, 143, 165
Moyenne : 55

28 : 10, 10, 10, 10, 10, 107, 28, 575, 90, 370, 405, 512
Moyenne : 157

31 : 95, 122

32 : 22, 68

Les types les plus fréquemment retrouvés sont les types 1, 12, 18, 25 et 28.

Ce tableau met en évidence une certaine différence d'élévation des taux d'ADPNase selon les types de strptocoques, mais cela pourrait s'expliquer de deux manières :

- Les différents types ne produisent pas effectivement autant d'antigène.
- Ils ont un degré "d'infectivité" différent comme permet de le laisser supposer l'étude comparée avec les autres anticorps.

Les taux des ASO selon les types de streptocoques nous ont paru varier sensiblement dans le même sens; nous ne pensons pas utile de les rapporter ici. Par contre les AH n'atteignent des chiffres élevés régulièrement que pour le type 18.

De toutes manières il convient de rester réservé sur l'interprétation.

o O o

## INTERET PRATIQUE

Après cette étude comparative de l'ADPNase et des autres anticorps streptococciques dans laquelle nous avons mis en évidence la sensibilité de cette méthode, avec cependant quelques réserves, il semble intéressant d'étudier sa valeur groupée avec les deux autres anticorps.

Pour cela nous nous sommes servis de l'enquête de Claude-Bernard comprenant trente et un enfants atteints de scarlatine, ne relevant que les taux d'anticorps très élevés, c'est à dire :

- pour l'ADPNase les taux supérieurs à 150 unités,
- pour les ASO les taux supérieurs à 300 unités,
- pour les AH les taux supérieurs à 10.000 unités;

ceci dans les premiers et deuxièmes prélèvements à vingt jours d'intervalle.

En groupant par colonne le nombre d'enfants ayant des taux
d'ADPNase élevés,
d'ASO élevés,
d'ADPNase + ASO élevés,
d'ADPNase + ASO + AH élevés, (graphique n° 6)
on constate :

I/ Une augmentation du nombre d'enfants ayant des anticorps élevés lors du deuxième prélèvement, ce que nous avions déjà mis en évidence auparavant.

2/ Un plus grand nombre de taux élevés d'ADPNase :

58 % d'enfants présentant un taux élevé d'ADPNase, pour
45 % d'enfants présentant un taux élevé d'ASO.

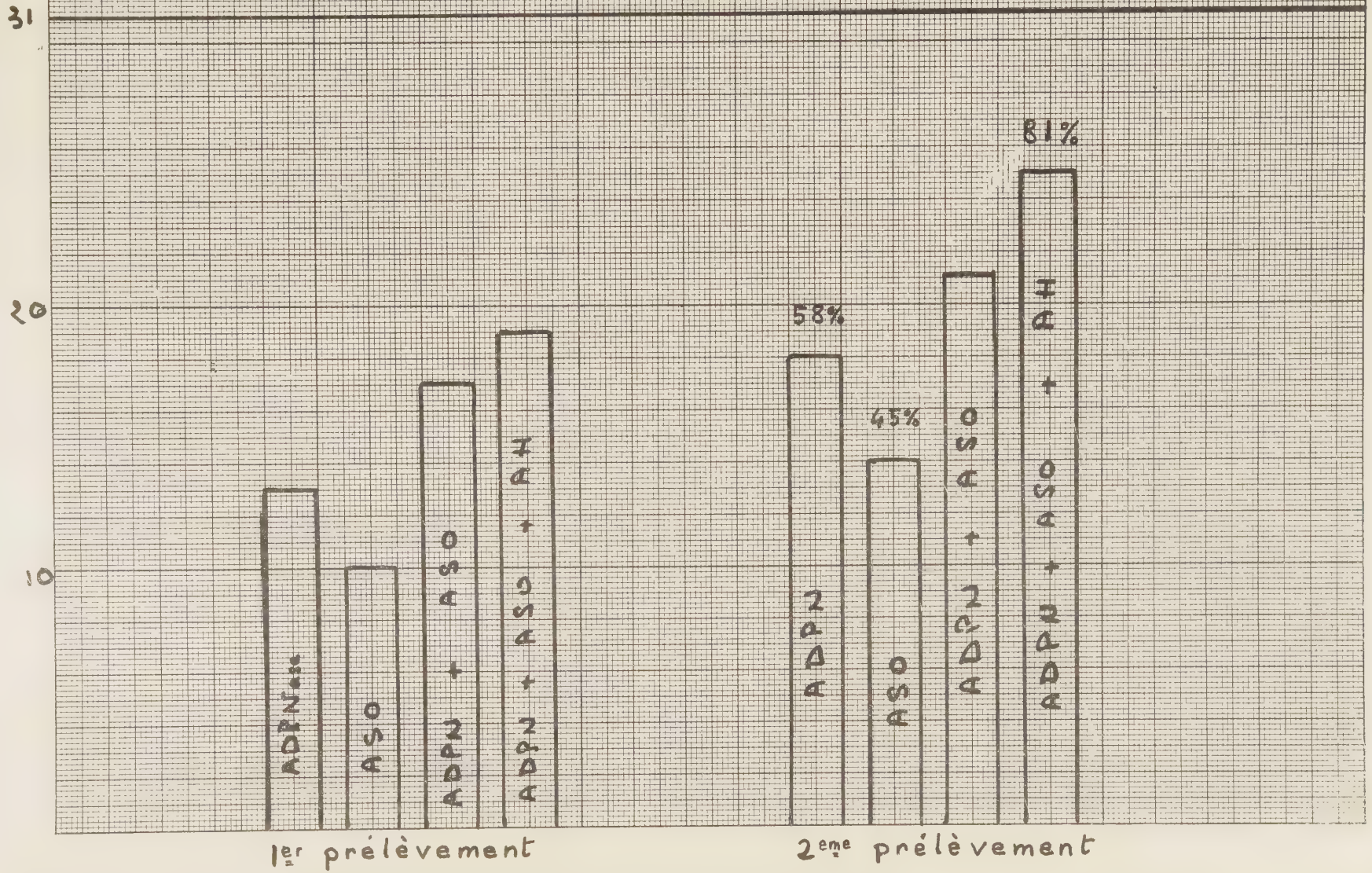
3/ La dernière colonne où les trois anticorps sont groupés est la plus intéressante, mettant en évidence, sur un petit nombre de cas cependant, que 81 % des enfants présentent au moins un des trois anticorps élevé .

Il est intéressant de comparer nos résultats à ceux publiés par

# GRAPHIQUE n° 6

## Pourcentage de taux élevés

Nombre total d'enfants scarlatineux



BERNHARD et STOLLERMAN en 1959. Ils ont étudié successivement les taux d'anticorps dans divers cas :

1/ Chez 87 sujets ayant présenté une angine à streptocoque A : le taux des ADPNase est élevé chez 63% des sujets, celui des ASO chez 62 %, et au total 75 % des sujets présentent l'un des deux dosages élevés.

A noter qu'ils ont pris comme taux de référence :

- pour les ASO : supérieur à 500 unités,
- pour les ADPNase : supérieur à 200 unités.

Parmi ces 87 sujets, seuls 32 ont eu des examens sérologiques complets portant sur tous les anticorps. Leurs résultats sont encore plus nets que dans notre enquête :

- 69 % des sujets ont des ASO élevés
- 100 % des sujets ont un des trois taux élevé.

2/ L'étude a également porté sur des sujets atteints de rhumatisme articulaire aigu : là encore le dosage de l'ADPNase parait sensible, l'association des trois sérologies permet d'affirmer le diagnostic dans 94% des cas.

Signalons cependant que cette étude a porté sur des sujets adultes, ce qui explique peut-être les différences de sensibilité. D'autre part notre étude a porté sur des scarlatineux ayant sans doute pour la plupart été traités en ville avant leur entrée à l'hopital donc avant les prélèvements, ce qui fausserait peut-être les résultats.

Cette étude de l'ADPNase groupée avec les autres anticorps ASO et AH, prouve bien que le dosage d'un seul anticorps lors d'affections streptococciques est souvent insuffisant, alors que le dosage combiné des trois anticorps (ADPNase + ASO + AH) permet d'affirmer une affection streptococcique dans la majorité des cas.

o 0 o

# CONCLUSIONS

Les diverses enquêtes étudiées au cours de ce travail, comprenant des enfants bien portants, des porteurs de germes, et des infectés aigus (scarlatineux), nous ont permis de mettre en évidence la valeur du dosage de l'anticorps anti DPNase.

1/ Nous avons d'abord voulu procéder à "l'étalonnage" de la méthode; nous avons ainsi pu établir ce que l'on peut entendre

- par taux bas d'ADPNase : inférieur à 30 unités, chez les non porteurs;
- par taux élevé : supérieur à 150 unités, chez les infectés aigus.
- Chez les tout petits inférieurs à trois ans, indemnes de toute affection streptococcique, le taux est en général très bas, ne s'élevant pratiquement jamais au dessus de 10 unités.
- Les taux moyens de 50 à 100 unités sont d'interprétation difficile car ils peuvent signifier soit une infection latente peu virulente, soit une infection ancienne avec baisse probable des anticorps.

2/ L'étude comparative avec les anticorps plus connus, antistreptolysines et antihyaluronidases, fait ressortir la sensibilité de ce dosage. L'ADPNase semble en effet augmenter plus rapidement que les autres anticorps lors d'affections streptococciques récentes, au cours des scarlatines, et chez les porteurs de germes de la crèche (enfants de moins de trois ans). Chez les grands enfants porteurs de germes, il existe une augmentation parallèle des ADPNase et des ASO.

L'antihyaluronidase, qui reste à des taux très bas chez les enfants de moins de trois ans et qui augmente moins que les autres anticorps dans les scarlatines, atteint des chiffres très élevés chez les grands enfants porteurs de germes prolongés. Il semble donc que cet anticorps augmente très lentement, atteignant des chiffres très élevés au cours d'infection massive prolongée, alors que l'ADPNase serait plus sensible, car s'élevant plus

rapidement au cours d'un infection aigue; mais cette élévation serait plus brève. Cette sensibilité différente peut laisser supposer qu'il existe peut être plusieurs mécanismes à l'origine de la production de ces anticorps.

3/ Enfin il apparait que pour diagnostiquer avec le maximum de certitude une infection streptococcique, le dosage d'un seul anticorps est souvent insuffisant, alors que le dosage combiné des trois anticorps (ASO, AH, ADPNase) permet de confirmer le diagnostic dans un pourcentage plus élevé de cas.

Ainsi le dosage de l'ADPNase, surtout associé aux autres méthodes, plus couramment étudiées, permet d'affirmer dans un grand nombre de cas l'origine streptococcique d'une infection là où la clinique et les examens de routine peuvent être en défaut.

o O o

Vu, le Président de Thèse :

Pr. MOZZICONACCI

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

# B I B L I O G R A P H I E


1 - AYOUB (E.M.) et WANNAMAKER (L.W.).

Evaluation of the streptococcal desoxyribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rheumatic fever and acute glomérulonephritis.
Pediatrics, 1962, 29, 4, 527-538.

2 - BERNHARD (G.C.) et STOLLERMAN (G.H.).

Serum inhibition of streptococcal diphosphopyridine nucleotidase in uncomplicated streptococcal pharyngitis and in rheumatic fever.
J. Clinical. Invest. 1959, 38, 1942.

3 - BERNHEIMER (A.W.), LAZARIDES (P.D.) et WILSON (A.T.).

Diphosphopyridine nucleotidase as an extracellular product of streptococcal growth and its possible relationship to leucotoxicity.
J. Exp. Med.,1957, 106, 27-37.

4 - CARAVANO (R.).

Le dosage de l'antistreptolysine O. Bases de son interprétation pratique.
Ann. Pediat., 1961, 10, 426-431.

5 - CARLSON (A.), KELLNER (A.) et BERNHEIMER (A.W.).

Selective inhibition by preparations of streptococcal filtrates of the oxidative metabolism of mitochondria procured from rabbit myocardium.
J. Exp. Med., 1956, 104, 577-587.

6 - CARLSON (A.), KELLNER (A.) , BERNHEIMER (A.W.) et FREEMAN (E.).

A streptococcal enzyme that acts specifically upon diphosphopyridine nucleotide : characterization of the enzyme and its separation from streptolysin O.
J. Exp. Med., 1957, 106, 15-26.

7 - CHRISTENSEN (L.R.).

Methods for measuring the activity of components of the streptococcal fibrinolytic system and streptococcal dsoxyribonuclease.
J. Clin. Invest., 1949, 28, 163.

8 - COLOWICK (S.), KAPLAN (N.), et CIOTTI (M.)

The reaction of pyridine nucleotide with cyanide and its analytical use.

J. Biol. Chem., 1951, 191, 447-459.

9 - GONZAGA (A.J.) et RAMMELKAMP (C.H.).

Diphosphopyridine nucleotidase and acute glomerulonephritis.
Arch. Intern. Med., 1962, 110, 615-618.

10 - HANDLER (P.) et KLEIN (J.R.).

Inactivation of pyridine nucleotids by animals tissues in vitro.
J. Biol. Chem., 1942, 143, 49-57.

11 - HYDE (R.M.) et WATSON (D.W.)

Antigenic relationship of streptococcal diphosphopyridine nucleotidases.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1963, 112, 825-827.

12 - KAPLAN (N.O.), COLOWICK (S.P.) et NASON (A).

Neurospora diphosphopyridine nucleotidase.
J. Biol. Chem., 1951, 191, 473.

13 - KELLNER (A.), BERNHEIMER (A.W.), CARLSON (A.S.), et FREEMAN (E.B.).

Loss of myocardial contractility induced in isolated mammalian hearts by stretolysin O.
J. Exp. Med., 1956, 104, 361-373.

14 - KELLNER (A.), FREEMAN (E.B.), et CARLSON (A.S.).

Neutralizing antibodies to streptococcal diphosphopyridine nucleotidase in the serum of experimental animals and human beings.
J. Exp. Med., 1958, 108, 299-309.

15 - KELLNER (A.) et ROBERTSON (T.).

Myocardial necrosis produced in animals by means of crystalline streptococcal proteinase.
J. Exp. Med., 1954, 99, 495-504.

16 - KORNBERG (A.) et PRICER (W.E.)

Nucleotidase Pyrophosphatase.
J. Biol. Chem., 1950, 182, 763-778.

17 - LAZARIDES (P.D.) et BERNHEIMER (A.W.).

Association of production of diphosphopyridine nucleotidase with serological type of groupe A streptococcus.
J. Bact., 1957, 74, 412-413.

18 - Mc CARTY (M.).

The occurence of nucleases in culture filtrates of groupe A hemolytic streptococci.
J. Exp. Med., 1948, 88, 181.

19 - McILWAIN (H.) et RODNIGHT (R.).

Breakdown of cozymase by system from nervous tissue.
Biochem. J., 1949, 44, 470-477.

20 - MOZZICONACCI (P.), GERBEAUX (J.), BACULARD (A.) et CARAVANO (R.).

L'infection streptococcique latente. Etude dans une collectivité d'enfants atteints de primo-infection tuberculeuse.
Ann. Pediat., 1963, 10, 463-467.

21 - MURPHY (G.E.) et SWIFT (H.F.).

Induction of rheumatic like cardiac lesions in rabbits by repeated focal infections with group A streptococci; comparison with cardiac lesions of serum disease.
J. Exp. Med., 1950, 91, 485-498.

22 - PETERSEN (K.F.).

Untersuchungen über die Streptokokken-Diphosphopyridine-nucleotidase. 4-Untersuchungen zur Frage der Eignung der Streptokokken-DPNase als Antigen Für die Serodiagnose der Streptokokken-Infektionen.
Z. Hyg. InfektKr., 1962, 148, 596-603.

23 - SWIFT (H.F.).

Etiology of rheumatic fever.
Ann. Int. Med., 1949, 31, 715-738.

24 - TILLET (W.S.), SHERRY (S.) et CHRISTENSEN (L.R.).

Streptococcal desoxyribonuclease : significance in lysis of purulent exudates and production by strains of hemolytic streptococci.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1948, 68, 184.

o 0 o

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90